

06.10.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 1 0 月 8 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 3 4 9 0 1 6

[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 3 4 9 0 1 6 ]

出 願 人  
Applicant(s): 独立行政法人科学技術振興機構

REC'D 26 NOV 2004

WIPO

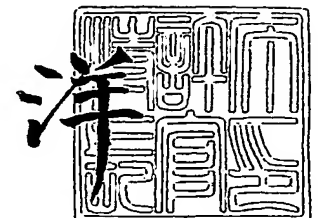
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 1 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 1 0 1 9 0 8

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P1621510  
【提出日】 平成15年10月 8日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 B01J 19/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都武蔵野市吉祥寺東町 2 - 4 3 - 3  
    【氏名】 千葉 一裕  
【特許出願人】  
    【住所又は居所】 埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号  
    【氏名又は名称】 独立行政法人 科学技術振興機構  
【代理人】  
    【識別番号】 100098682  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 赤塚 賢次  
    【電話番号】 03-3251-5108  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 047692  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

多数 (N 個) の試料を同一反応条件で反応させる方法であって、当該試料は一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液を反応溶媒とするものであり、(A) 多数の反応容器を同時に加温し、該反応容器を所定温度に維持する容器常時加温工程、(B) 加温反応容器中に試料を分注し、二相溶液を所定温度にする試料加温工程、(C) 所定温度に加温された試料を攪拌し、均一溶液を得て所定時間保持する反応工程、(D) 所定時間経過後、反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却工程、の各工程で順次処理されると共に、分注開始から攪拌開始までの時間 ( $t_B$ )、攪拌開始から冷却開始までの時間 ( $t_C$ ) が、各試料間において同一となるように連続操作されることを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法。

**【請求項 2】**

前記反応溶媒の二相溶液状態は、一相がシクロアルカン化合物であり、他相がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、エーテル、ウレア、アミド化合物及びスルフォキサイドから選ばれる一種又は二種以上であることを特徴とする請求項 1 記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法。

**【請求項 3】**

前記 (D) 工程における反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却する方法が、冷却装置を備えた注射器で該反応容器内の均一溶液を吸引し、該注射器内で冷却する方法、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する方法、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する方法であることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法。

**【請求項 4】**

前記 (A) 工程後、1～N 個の試料について、前記 (B) 工程を行い、次いで 1～N 個の試料について、前記 (C) 工程を行い、最後に 1～N 個の試料について、前記 (D) 工程を行うことを特徴とする請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法。

**【請求項 5】**

多数の反応容器を同時に加温し、反応容器温度を所定温度に維持する加温手段と、反応容器に試料を分注する分注手段と、

反応容器内の試料を攪拌する攪拌手段と、

反応容器を冷却することなく該反応容器内の均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却手段と、

当該分注手段による分注操作、当該攪拌手段による攪拌操作及び当該冷却手段による冷却操作におけるそれぞれの操作開始時期と操作停止時期を制御する制御手段と、を備えることを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応装置。

**【請求項 6】**

前記二相溶液は、一相がシクロアルカン化合物であり、他相がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、エーテル、ウレア、アミド化合物及びスルフォキサイドから選ばれる一種又は二種以上であることを特徴とする請求項 5 記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応装置。

**【請求項 7】**

前記冷却手段が、冷却装置を備えた注射器、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する挿入手段、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する混合手段であることを特徴とする請求項 5 又は 6 記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応装置。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法及びこれを実施する装置

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、操作性と再現性が飛躍的に優れる温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法及びこれを実施する装置に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

化学プロセスにおいて、一連の混合および分離操作を簡便に行うことができれば、一連の作業効率を飛躍的に向上することができる。これまでにパーフルオロアルキル基を有する溶媒と一般的な有機溶媒との組合せにより構成される溶媒混合物は、温度の変化により相溶・相分離を起こすことが知られている (I. T. Horvath, J. Rabai, Science, 1994, 266, 72 J.A.Gladysz, Science, 1994, 266, 55)。

## 【0003】

特開平15-62448号公報には、相溶・相分離を起こす溶媒混合物として、シクロアルカンおよび極性溶媒の組合せが例示されている。このような溶液相溶分離現象は、僅かな温度変化で相溶、相分離を繰り返すことができるため、ミクロ、マクロスケールからプラントレベルにいたる広範な化学プロセスへの応用が可能である。最近ではコンビナトリアルケミストリー、あるいはハイスループットプロセス法を卓上装置で行う多数プロセス同時進行法が多くの特許研究機関で広く用いられている。

## 【0004】

溶媒混合物が相溶・相分離を起こす原理の概略図を図4に示す。図4(A)は、単一有機溶媒又は混合有機溶媒に分離している状態を示す。例えば一の溶媒として反応原料を溶解するものを用い、他の溶媒として触媒、反応補助剤を溶解するものを用いる。(B)は、温度条件を均一相溶混合溶媒系の状態にして反応を進行させる工程である。(C)は、前記温度条件から、可逆的に溶媒システムを構成する溶媒を主成分とする各溶媒相に分離し、生成物を溶解する相と触媒、反応補助剤を溶解させた相に分離した分離溶媒系の状態を示す。そして、生成物を溶解する相(生成物溶液)を分離して取り出し、所望の用途に供すると共に、反応補助剤を溶解させた相(触媒反応補助剤溶液)を再利用に供する((D))。

## 【0005】

このような溶媒システムが相溶・相分離を起こす原理を利用した自動合成方法の一例を、図3を参照して説明する。すなわち、試薬などの原料を分注器12を用いて反応容器11内に注入し、二相溶液を得る(I)。次いで、反応容器11を加温し二相溶液を均一溶液にして反応を開始する(II)。所定の反応時間経過後、冷却を開始する(III)。反応容器11中の溶液は所定の温度以下となると自然に分離する(IV)。次いで、反応容器11中の生成物相を抽出器17で抽出し(V)、該生成物溶液16を活性検定である動物実験に供したり、分析に供したりする(VI)。多数プロセス同時進行法は、例えば図3に示すような一つの反応系を数十から百以上、同一装置、同一反応条件下で行うものである。

【非特許文献1】I. T. Horvath, J. Rabai, Science, 1994, 266, 72 J.A.Gladysz, Science, 1994, 266, 55

【特許文献1】特開平15-62448号公報(請求項1)

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

しかしながら、卓上装置において数十から百以上の容器の温度を個別に管理することは構造上非常に煩雑になる。このため、通常数十から百以上の容器を全て同時に加温等ができるブロックヒーター内蔵の装置が用いられている。この場合、分注操作を各試料について順次自動的に行った後、すべての容器の温度を同時に加温していた。また、均一溶液と

し反応を終了した後は、すべての容器の温度を同時に冷却していた。このような方法では、分注操作開始から加温までの所要時間は容器毎に異なる。分注後、反応開始までは二相状態であり、原理的には反応は起こらないものの、実際には二相状態であっても、界面部分の接触がある以上、僅かながら反応は起こっている。このように従来の方法では容器毎にプロセス条件がすべて異なり、同一条件で行うことは不可能であった。これは、化学プロセスにおける再現性の点で多くの問題となっていた。

#### 【0007】

従って、本発明の目的は、1つのプロセス装置で多数の試料について、同一条件で化学プロセスを実施でき、操作性と再現性が飛躍的に優れる温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法及びこれを実施する装置を提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

かかる実情において、本発明者らは鋭意検討を行った結果、温度により相溶化、相分離を可逆的に繰り返す溶媒混合物において、相分離は温度を下げることににより自然に起こる一方で、相溶化は一定の物理的刺激を与えない限り温度を上げても起こらないこと、従って反応させるため一旦加温した容器を冷却することなく、容器内の均一溶液を冷却し二相溶液を得た後、該加温状態にある容器内に存在させても、二相溶液を維持したままであること、このような溶媒特性を利用した多数プロセス同時進行法において、多数の反応容器を同時に加温状態とした後、分注、攪拌、反応及び分離の各工程は、各試料毎の操作開始時期に時間差はあったとしても各試料間においてそれぞれ同一時間とすれば、各試料は全て同一条件とすることができ、飛躍的な操作性と再現性を達成できること等を見出し、本発明を完成するに至った。

#### 【0009】

すなわち、本発明は、多数の試料を同一反応条件で反応させる方法であって、当該試料は一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液を反応溶媒とするものであり、(A)多数の反応容器を同時に加温し、該反応容器を所定温度に維持する容器常時加温工程、(B)加温反応容器中に試料を分注し、二相溶液を所定温度にする試料加温工程、(C)所定温度に加温された試料を攪拌し、均一溶液を得て所定時間保持する反応工程、(D)所定時間経過後、反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却工程、の各工程で順次処理されると共に、分注開始から攪拌開始までの時間( $t_B$ )、攪拌開始から冷却開始までの時間( $t_C$ )が、各試料間において同一となるように連続操作されることを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス方法を提供するものである。

#### 【0010】

また、本発明は、多数の反応容器を同時に加温し、反応容器温度を所定温度に維持する加温手段と、反応容器に試料を分注する分注手段と、反応容器内の試料を攪拌する攪拌手段と、反応容器を冷却することなく該反応容器内の均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却手段と、当該分注手段による分注操作、当該攪拌手段による攪拌操作及び当該冷却手段による冷却操作におけるそれぞれの操作開始時期と操作停止時期を制御する制御手段と、を備える温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応装置を提供するものである。

#### 【発明の効果】

#### 【0011】

1つのプロセス装置で多数の試料について、同一条件で化学プロセスを実施できる。装置構成及び作業工程が簡便であり、自動運転による生産性、再現性に優れる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0012】

本発明は、例えば数十から百数十のような多数の試料を同一反応条件で反応させる多数プロセス同時進行法に係る方法である。このような多数プロセス同時進行法としては、例えばコンビナトリアルケミストリー、あるいはハイスループットプロセス法を卓上装置で

行う方法が挙げられる。

#### 【0013】

当該試料は一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液（以下、「溶媒混合物」とも言う。）を反応溶媒とするものである。当該溶媒混合物としては、特に制限されないが、例えば低極性有機溶媒と高極性有機溶媒の溶媒混合物が挙げられる。低極性有機溶媒としては、例えばアルカン、シクロアルカン、アルケン、アルキン、芳香族化合物などが挙げられる。このうち、シクロアルカン化合物が好ましく、特にシクロヘキサンは、融点が6.5℃と比較的高く、反応後の生成物等を固化して分離できる点で好ましい。

高極性有機溶媒としては、例えばニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、エーテル、ウレア、アミド化合物及びスルフォキサイドが挙げられ、これらは一種単独又は二種以上を組み合わせ用いることができる。前記試料は、当該溶媒混合物の他、溶質、触媒、基質及び反応補助剤等、種々の反応に関与する物質を含有する。

#### 【0014】

次に、本発明の反応方法を図1を参照して説明する。図1は一つの試料における各反応工程を説明するためのものであって、装置部分や他の多数の反応容器などは省略されている。反応容器11は全試料において同一形状であり、分注量、加温条件及び冷却条件も同一である。図1に示すように、各試料は、(A) 多数(N個)の反応容器11を同時に加温し、該反応容器11を所定温度に維持する容器常時加温工程（不図示）、(B) 加温反応容器中に試料を分注し、二相溶液を所定温度にする試料加温工程（図1(a)）、(C) 所定温度に加温された試料を攪拌し、均一溶液を得て所定時間保持する反応工程（図1(b)、(c)）、(D) 反応工程終了後、反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却工程（図1(d)～(f)）、の各工程で順次処理される。

#### 【0015】

(A)の容器常時加温工程は、例えばブロックヒーターを内蔵すると共に、反応容器の一部又は全部を埋没できる容器収納部を多数(N個)備えた卓上装置において、容器収納部に設置された反応容器を所定温度( $t_0$ )に維持する工程である。所定温度( $t_0$ )としては、特に制限されず、室温から反応温度に至るいずれの温度であってもよいが、反応温度にしておけば、それ以後の反応工程全てを当該温度に維持すればよく、温度設定及び温度制御操作が容易となる。(A)工程後、N個の反応容器全てが所定の温度( $t_0$ )に保たれる。

#### 【0016】

(B)の試料加温工程は、加温反応容器中に試料を分注し、二相溶液のまま所定温度( $t_1$ )にする工程である。加温反応容器中に試料を分注する方法としては、公知の分注器12を用いて分注する方法を用いることができる。所定温度( $t_1$ )は、二相溶液の反応温度である。従って、(A)工程の所定温度( $t_0$ )が反応温度であれば、所定温度( $t_0$ )と所定温度( $t_1$ )は同一温度である。

#### 【0017】

(C)の工程において、所定温度( $t_1$ )に加温された試料を攪拌する方法としては、特に制限されず、例えば先端部分に攪拌羽根を備えた攪拌棒の攪拌による機械的攪拌方法、試料中に窒素ガスを吹き込み気泡を導入するバブリング方法、試料容器又は試料に振動を与える振動攪拌方法などが挙げられる。このうち、図1(b)に示すような攪拌棒13の攪拌による機械的攪拌方法が、簡易な装置でしかも攪拌効率が高い点で好ましい。本発明で用いる溶媒混合物は、所定温度( $t_1$ )に加温されただけでは均一溶液とはならず、一定の物理的刺激を与えることで相溶化がおきる。従って、(C)工程における攪拌条件は、均一溶液が得られる条件で適宜選択される。また、均一溶液を保持する所定時間は、反応時間であり使用する溶媒や反応の種類、反応の目的などにより適宜決定される。本発明で用いる溶媒混合物において、相分離は温度を下げることにより自然に起こるため、当該均一溶液は、当該所定時間中、当該相分離が生じる温度以上に保持される。

## 【0018】

(D) の冷却工程において、反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却する方法としては、特に制限されないが、冷却装置を備えた注射器で該反応容器内の均一溶液を吸引し、該注射器内で冷却する方法、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する方法、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する方法が挙げられる。「反応容器を冷却することなく」とは、反応容器を冷却することで、反応容器内の試料を冷却することを除外する意味であり、反応容器内の試料を冷却することに伴って反応容器が冷却されることは許容される。

## 【0019】

前記注射器内で冷却する方法としては、図1(d)に示すように冷却装置14を備えた注射器15で反応容器11内の均一溶液を吸引する方法が挙げられる。冷却装置14としては、例えば注射器15のシリンダー周りに形成されたジャケット（不図示）に水を通水する装置を用いることができる。また、反応容器内の均一溶液に混合する低沸点化合物としては、例えば沸点が25℃のn-ヘプタンが挙げられる。低沸点化合物は反応容器内の均一溶液と直接接触して、該溶液から気化熱を奪い冷却する。上記方法により冷却された均一溶液は、所定の温度以下になると自然に二相に分離する（図1(e)）。

## 【0020】

(D) の冷却工程においては、冷却後、該反応容器内に二相溶液を得る。冷却方法が、低温の固体を使用する方法又は低沸点化合物を使用する方法の場合、反応容器内において相分離するため、特段の操作を採ることなくそのままよい。一方、注射器内で冷却する方法の場合、注射器15内で得られた二相溶液は該反応容器11内に戻される。(D) の冷却工程における冷却方法としては、冷却装置を備えた注射器で該反応容器内の均一溶液を吸引し、該注射器内で冷却する方法が好ましい。すなわち、低温の固体や低沸点化合物を用いるような反応容器内での冷却の場合、加温状態にある反応容器も冷却することになり、冷却効率が悪くなる。更に、反応容器が冷却されるため、生成物溶液を抽出した後、残部の溶媒を再使用する際、再度の加温が必要となり、反応コストが嵩む。これに対して、注射器内で冷却する方法では、反応溶液のみを冷却すればよいため、冷却効率が高い。しかも、加温状態にある反応容器内に戻された、該二相分離溶液は例えば加温されたとしても物理的刺激は与えられないため、二相に分離した状態を維持できる。このため、生成物溶液を抽出した後、残部の溶媒を再使用する際、反応容器を再度加温する必要がなくなり、反応コストを抑制することができる。反応容器が百数十もの多数ある装置においては、反応容器の温度を冷却することなく、そのままの温度を保持し、再使用することによるエネルギー消費抑制効果は多大なものがある。

## 【0021】

本発明において、分注開始から攪拌開始までの時間 ( $t_B$ )、攪拌開始から冷却開始までの時間 ( $t_C$ ) が、各試料間において同一となるように連続操作される。当該連続操作としては、特に制限されず、例えば1～N個の試料について、前記(B)工程を行い、次いで1～N個の試料について、前記(C)工程を行い、最後に1～N個の試料について、前記(D)工程を行う工程毎連続操作方法方法、及び多数(N個)の試料中、一の試料について、前記(B)～(D)の工程を行い、次いで二の試料について、前記(B)～(D)の工程を行い、これを順次繰り返す、最後にN番目の試料について、前記(B)～(D)の工程を行う試料毎連続操作方法方法などが挙げられる。また、多数(N個)の試料を分割し、分割された区画毎に上記連続操作を実施してもよい。分割された区画毎に連続操作を実施する場合においても、所要時間  $t_B$ 、及び  $t_C$  が、各試料間において同一となるようにする。

## 【0022】

次に、工程毎連続操作方法を図2(A)を参照して説明する。図2(A)は1番目の試料 ( $N=1$ ) と最後の試料 ( $N=n$ ) の時間経過と反応工程の関係を示したものである。また、図2(B)は従来法における1番目の試料 ( $N=1$ ) と最後の試料 ( $N=n$ ) の時間経過と反応工程の関係を示したものである。なお、図2は反応容器の記載は省略し、横



長の四角形内に反応容器内の試料状態の変化を濃淡で示した。

#### 【0023】

図2 (A) において、多数の反応容器は容器常時加温工程により、常時反応温度に加温された状態にある。まず分注器12を用いて1番目の試料 ( $N=1$ ) を1番目の反応容器に分注する (図2中、符号s)。各試料について順次同様の操作を行った後、分注器12を用いて最後の試料 ( $N=n$ ) を最後の反応容器に分注する (図2中、符号f)。次いで分注後、 $t_{101}$  時間経過し、反応温度に達している1番目の試料を攪拌して (矢印101) 均一溶液を得、静置して反応工程に入る。各試料について順次同様の操作を行った後、分注後、 $t_{201}$  時間経過し、反応温度に達している最後の試料を攪拌して (矢印201) 均一溶液を得、静置して反応工程に入る。次いで、 $t_{102}$  時間経過した1番目の試料を冷却装置を備える注射器13で吸引し、注射器13内で冷却する。次いで  $t_{103}$  時間で冷却を完了して、二相分離した溶液を元の反応容器内に戻す。各試料について順次同様の操作を行った後、 $t_{202}$  時間経過した最後の試料を冷却装置を備える注射器13で吸引し、注射器13内で冷却する。次いで  $t_{203}$  時間で冷却を完了して、二相分離した溶液を元の反応容器内に戻す。図2 (A) に示す操作は、分注開始から攪拌開始までの時間、攪拌開始から冷却開始までの時間、及び冷却時間は各試料間で同一となるように行われる。すなわち、各試料間で  $s \sim t_{101} = \dots = f \sim t_{201}$  であり、 $t_{101} \sim t_{102} = \dots = t_{201} \sim t_{202}$  であり、 $t_{102} \sim t_{103} = \dots = t_{202} \sim t_{203}$  である。図2 (A) の方法によれば、最終生成物である反応生成物溶液を含む2相分離溶液を元の加温された反応容器内に得ることができるため、1つのプロセス装置で多数の試料について、同一条件で化学プロセスを実施できる。

#### 【0024】

一方、従来法である図2 (B) において、反応容器は冷却下にある。まず分注器12を用いて1番目の試料 ( $N=1$ ) を反応容器に分注し (図2 (B) 中、符号s)、各試料について順次同様の操作を行った後、最後の試料 ( $N=n$ ) を反応容器に分注して (図2 (B) 中、符号f)、全試料の分注操作を完了した後、反応容器を同時に加温する。そして、1番目の試料を攪拌 (矢印301) し、各試料について順次同様の操作を行った後、最後の試料を攪拌 (矢印401) し、所定の時間経過後、各反応容器を同時に冷却して、各反応容器に二相分離した溶液をそれぞれ得る。このような方法では、容器毎にプロセス条件がすべて異なり、同一反応条件で行うことはできない。

#### 【0025】

また、本発明の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応装置は、多数の反応容器を同時に加温し、反応容器温度を所定温度に維持する加温手段と、反応容器に試料を分注する分注手段と、反応容器内の試料を攪拌する攪拌手段と、反応容器を冷却することなく該反応容器内の均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却手段と、当該分注手段による分注操作、当該攪拌手段による攪拌操作及び当該冷却手段による冷却操作におけるそれぞれの操作開始時期と操作停止時期を制御する制御手段と、を備える。

#### 【0026】

多数の反応容器を同時に加温し、反応容器温度を所定温度に維持する加温手段は、例えばブロックヒーターを内蔵すると共に、反応容器の一部又は全部を埋没できる容器収納部を多数 ( $N$  個) 備え、反応容器の温度を制御する温度制御機構を備える卓上装置を用いることができる。

#### 【0027】

反応容器内の試料を攪拌する攪拌手段としては、例えば先端部分に攪拌羽根を備えた攪拌棒、試料中に気泡を導入する気泡導入管と気泡発生器を備えるバブリング装置、試料容器又は試料に振動を与える振動器などが挙げられる。

#### 【0028】

前記反応容器を冷却することなく該反応容器内の均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却手段としては、冷却装置を備えた注射器、該反応容器の温度よりも低温



の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する挿入機器、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する混合機器が挙げられる。

#### 【0029】

前記分注手段による分注操作、当該攪拌手段による攪拌操作及び当該冷却手段による冷却操作におけるそれぞれの操作開始時期と操作停止時期を制御する制御手段としては、例えば各操作プログラムに準拠した公知のコンピューター制御が挙げられる。

#### 【0030】

次に、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、これは単に例示であって、本発明を制限するものではない。

#### 【実施例1】

#### 【0031】

直径20mm、高さ60mmの円筒系ガラス瓶を反応容器として100個収納するブロックヒーター内蔵の卓上装置を用い、図2(A)に示す方法及び下記反応条件に準拠して、コンピューターによる多数プロセス自動化学反応を行った。

#### (試料及び反応容器温度)

シクロヘキサン2mlとジメチルホルムアミド(DMF)2mlからなる溶媒混合物にオクタデシルアミン及びベンゾイルクロライドの配合割合などを種々変化させたもの100種類の試料を調製した。また、ブロックヒーターをONにし、予め反応容器の温度を60℃に加温した。なお、下記の工程中、反応容器温度が常時60℃になるように温度調節した。

#### (試料加温工程)

60℃に加温された100個の反応容器中、調製された100種の試料を1番目から100番目まで順次分注した。分注後、反応容器中の二相溶液が、50℃となった時点で次工程に移った。

#### (反応工程)

50℃に加温された100個の二相溶液を攪拌棒により順次攪拌して、それぞれ均一溶液を得、所定時間保持して反応させた。二相溶液は攪拌後、直ちに均一溶液となった。分注開始から攪拌棒により物理的攪拌開始までの時間( $t_B$ )は120分であった。

#### (冷却工程)

次に冷却装置を備えた注射器を用い、1番目の反応容器から均一溶液3.8mlを吸い上げ、注射器内で静置したところ、溶液温度が約40℃に低下すると二相に分離した。さらに2分間放置した後、同注射器から漸次、60℃に加温してある1番目の反応容器に溶液を戻した。この溶液は放置すると再び48℃以上になるが、物理的な攪拌を伴っていないため、二相状態を保った。このような操作を2番目以降の試料についても行った。全試料において、物理的攪拌開始から冷却開始までの時間( $t_C$ )は、120分であった。

#### 【0032】

上記実施例によれば、1つの多数プロセス自動化学反応装置で多数の試料について、同一条件で自動運転による化学プロセスを実施できる。また、当該装置及び付属装置類も簡易な装置であるため、操作性と再現性に優れる。また冷却工程において、加温された反応容器に得られた二相溶液は、生成物溶液は注射器などで抽出され、化学分析されるが、残部の加温状態にある溶媒はそのまま再使用できる。このため、最加温は不要であり、反応コストを低減できる。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0033】

本発明の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法及びそれを実施する反応装置は、ハイスループットリキッドハンドラー、液相マルチプロセス装置及び液相コンビナトリアル合成装置などに活用できる。従って、コンビナトリアル合成装置メーカー、製薬業界、分析・合成装置メーカー、診断装置メーカー、試験研究用試薬メーカーなどで使用される。

#### 【図面の簡単な説明】

## 【0034】

【図1】本発明の多数プロセス反応方法の一つの試料における各反応工程を説明するための図である。

【図2】(A)は本発明の多数プロセス反応方法における1番目の試料( $N=1$ )と最後の試料( $N=n$ )の時間経過と反応工程の関係を示した図であり、(B)は従来法における1番目の試料( $N=1$ )と最後の試料( $N=n$ )の時間経過と反応工程の関係を示した図である。

【図3】従来の多数プロセス反応方法の一つの試料における各反応工程を説明するための図である。

【図4】溶媒混合物が相溶・相分離を起こす原理を説明する概略図である。

## 【符号の説明】

## 【0035】

11 反応容器

12 分注器

13 攪拌棒

14 冷却装置

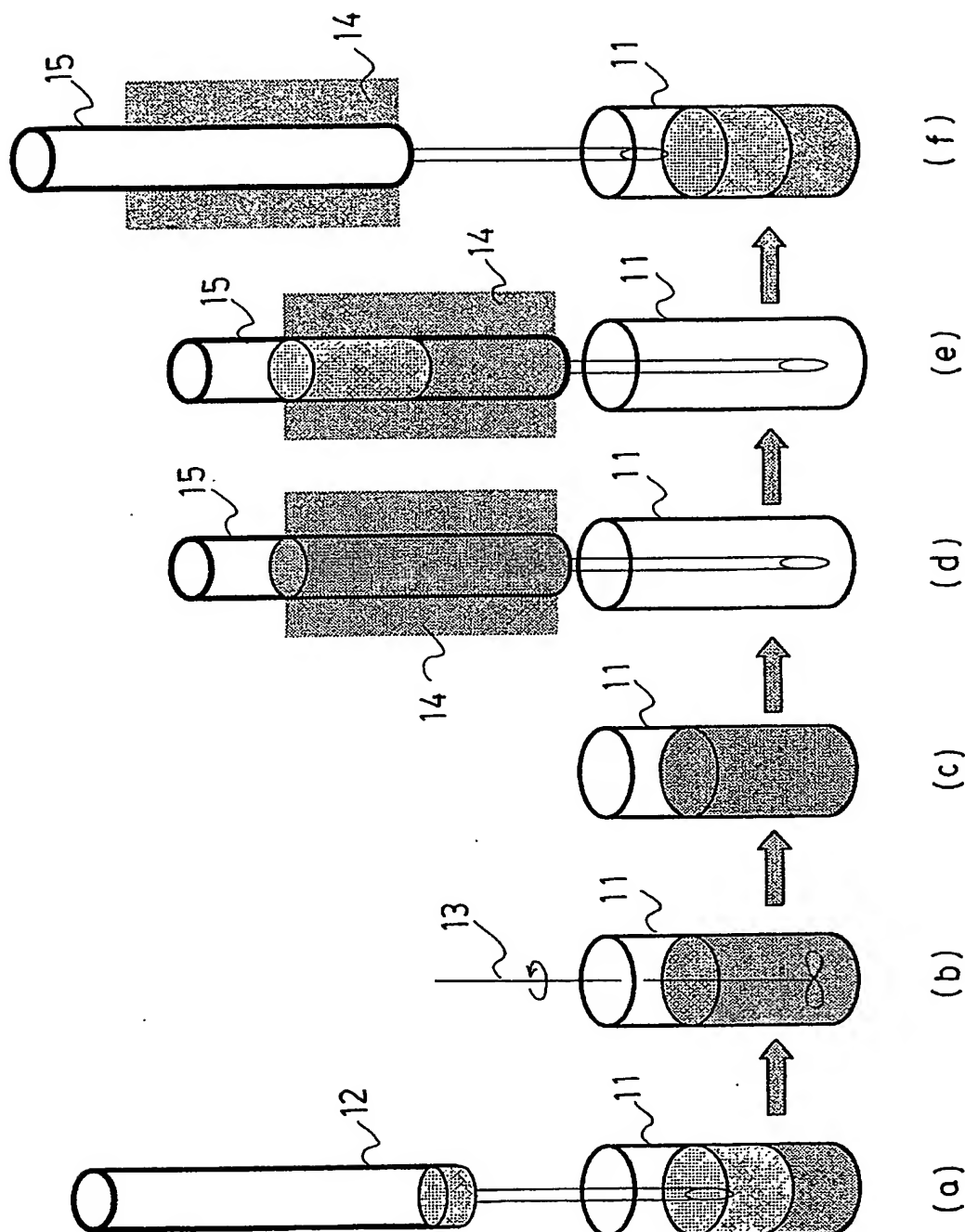
15 注射器

16 生成物溶液

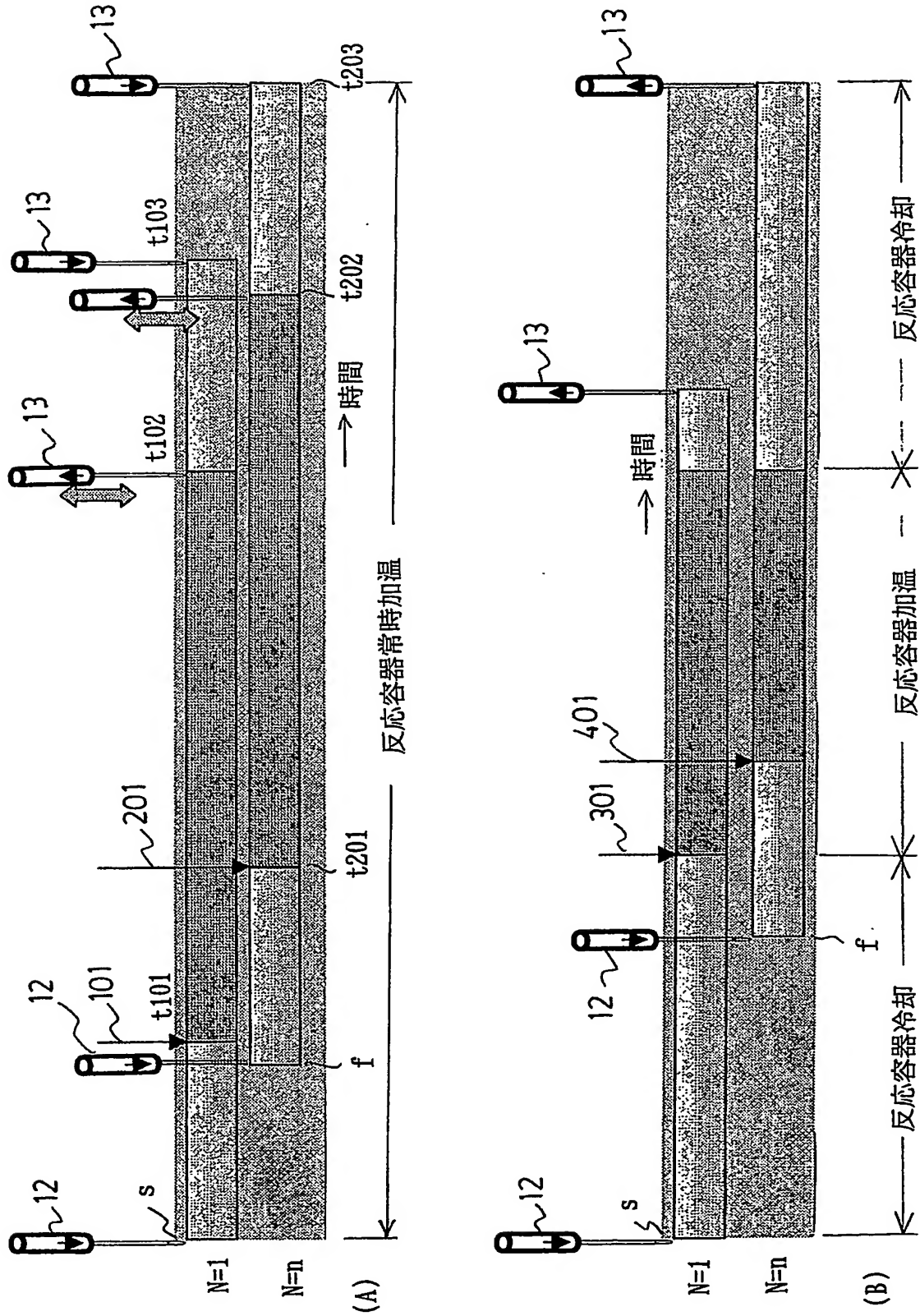
17 抽出器

101、201、301、401 攪拌操作開始

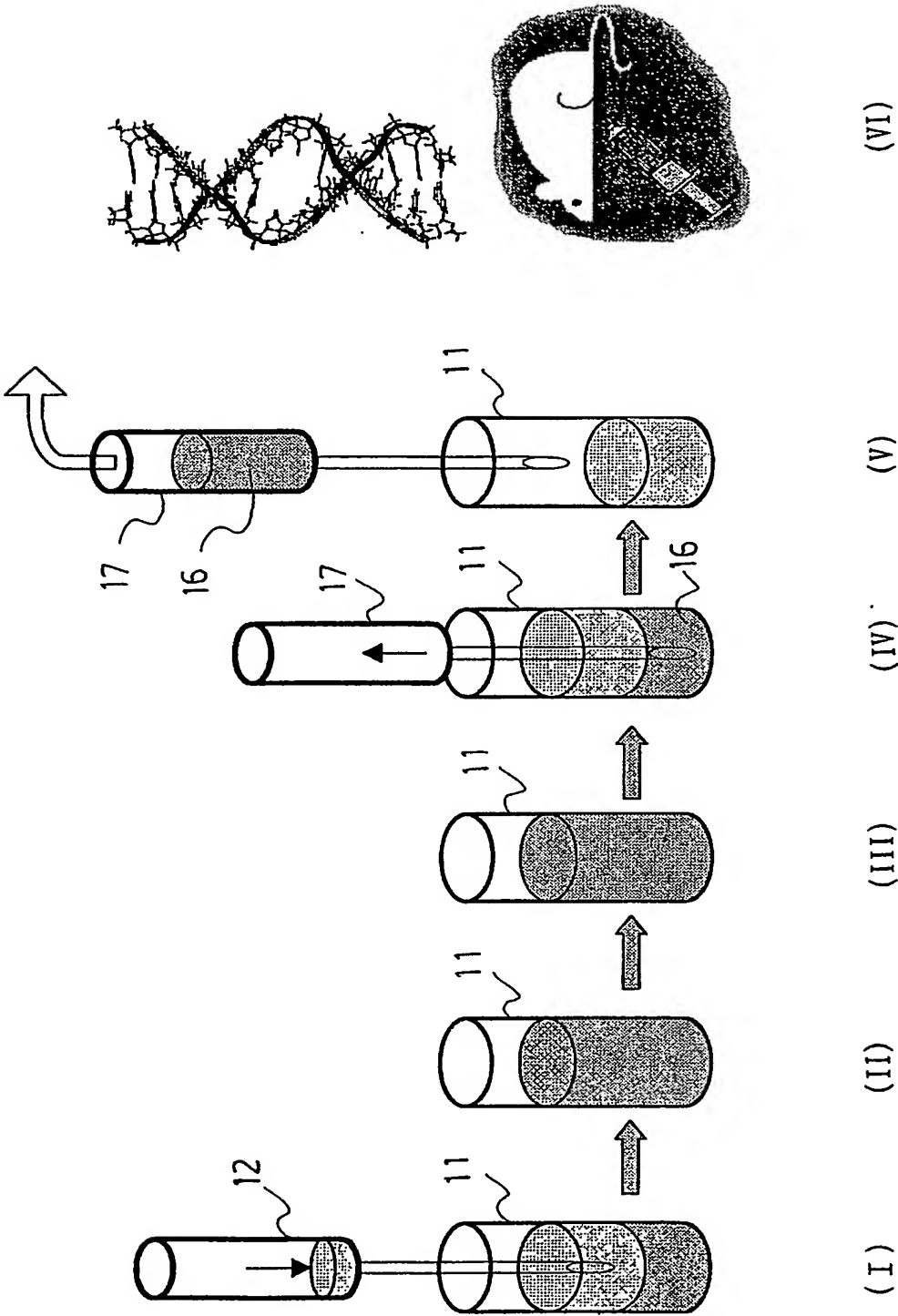
【書類名】 図面  
【図 1】



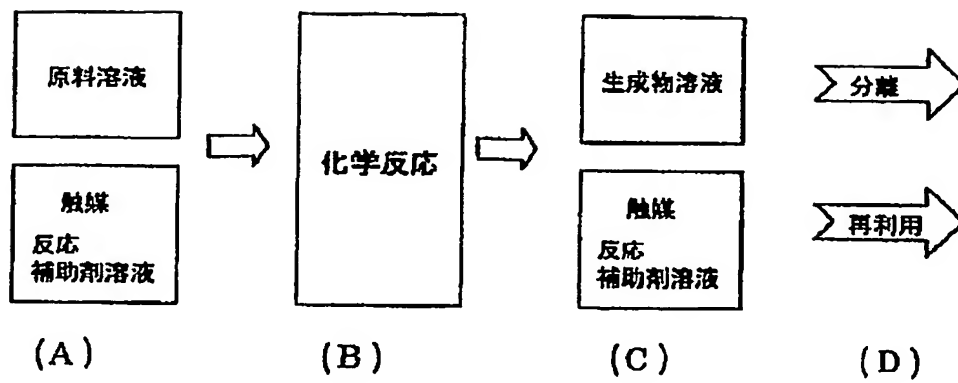
【図 2】



【図 3】



【図 4】



## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 1つのプロセス装置で多数の試料について、同一条件で化学プロセスを実施できる温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法及びこれを実施する装置を提供すること。

【解決手段】 多数（N個）の試料を同一反応条件で反応させる多数プロセス反応方法であって、当該試料は一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液を反応溶媒とするものであり、（A）多数の反応容器を同時に加熱し、該反応容器を所定温度に維持する容器常時加熱工程、（B）加熱反応容器中に試料を分注し、二相溶液を所定温度にする試料加熱工程、（C）所定温度に加熱された試料を攪拌し、均一溶液を得て所定時間保持する反応工程、（D）所定時間経過後、反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却工程、の各工程で順次処理される。

【選択図】 なし



特願 2 0 0 3 - 3 4 9 0 1 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 3 3 6 0 1 1 5 ]

- |          |                       |
|----------|-----------------------|
| 1. 変更年月日 | 2 0 0 3 年 1 0 月 1 日   |
| [変更理由]   | 新規登録                  |
| 住 所      | 埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号 |
| 氏 名      | 独立行政法人 科学技術振興機構       |
|          |                       |
| 2. 変更年月日 | 2 0 0 4 年 4 月 1 日     |
| [変更理由]   | 名称変更                  |
| 住 所      | 埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号 |
| 氏 名      | 独立行政法人科学技術振興機構        |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**